

HUBUNGAN PENGGUNAAN ANTIBIOTIK IBU PADA TRIMESTER II DAN III KEHAMILAN DENGAN ANGKA KEJADIAN ALERGI PADA BAYI 0-3 BULAN

Julita Ashrifah Rahmah¹, Wistiani², Fanti Saktini³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Histologi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Sering terjadi kondisi dimana seorang wanita selama periode kehamilan, persalinan, dan setelah melahirkan, mengalami infeksi dan mengonsumsi obat-obat antibiotik yang dapat memasuki janin. Penggunaan antibiotik ibu saat hamil trimester II dan III dilaporkan dapat menyebabkan alergi pada keturunannya, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan dengan angka kejadian alergi pada bayi 0-3 bulan serta untuk mengetahui angka kejadian alergi bayi 0-3 bulan dengan riwayat penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian cohort prospective. Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 92 bayi usia 0-3 bulan di Puskesmas Kecamatan Banyumanik, RSUP Dr. Kariadi, dan Klinik Familia Semarang. Subjek dengan riwayat ibu hamil yang mengonsumsi antibiotik pada trimester II dan III kehamilan sebanyak 46 subjek dan subjek tanpa riwayat penggunaan antibiotik sejumlah 46. Data didapat dari hasil pengisian kuesioner kepada orangtua subjek. Ditanyakan juga mengenai riwayat penggunaan antibiotik saat hamil.

Hasil : Uji Chi square penggunaan antibiotik ibu saat hamil didapatkan nilai p 0,301 (tidak signifikan). Namun dalam analisis regresi logistik didapatkan variabel nutrisi bayi dengan nilai p 0,009 (signifikan).

Simpulan : Tidak terdapatnya hubungan bermakna antara penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan dengan angka kejadian alergi pada bayi 0-3 bulan. Angka kejadian alergi bayi 0-3 bulan dengan riwayat penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan sebesar 67,4%

Kata kunci : alergi, antibiotik saat hamil

ABSTRACT

THE ASSOCIATION MATERNAL USE OF ANTIBIOTICS DURING PREGNANCY TRIMESTER II AND III WITH INCIDENCE OF ALLERGY IN INFANTS 0-3 MONTHS

Background: There was a condition where a woman during pregnancy, intra partum, and post partum, get infection and took antibiotic that can get into the fetus. Maternal use of antibiotics during pregnancy trimester II and III was reported may affected allergies in offspring, so we need more research. This study is aimed to investigate the association maternal use of antibiotics in the second and third trimester of pregnancy with incidence of allergy in infants 0-3 months and to determine the incidence of allergic infants 0-3 months with a history maternal use of antibiotic in the second and third trimester of pregnancy.

Methods: Observational analytic study with a prospective cohort study design. The number of subjects who entered the inclusion and exclusion criteria were 92 infants aged 0-3 months at Banyumanik District Health Center, Dr. Kariadi Hospital, and Familia Clinic Semarang. Subjects with a history maternal use of antibiotic in the second and third trimester of pregnancy as many as 46 subject and the number of 46 subjects without a history of maternal use antibiotic. Data obtained from the questionnaires which carried out by subject's parents. We also asked the history maternal use of antibiotics during pregnancy.

Result: Chi square test maternal use of antibiotic during pregnancy has p value 0.301 (not significant). However, in the logistic regression analysis obtained infant nutrition variables has p value 0.009 (significant).

Conclusion: There was no significant association between maternal use of antibiotics in the second and third trimester of pregnancy with incidence of allergy in infants 0-3 months. The incidence of allergic infants 0-3 months with maternal use of antibiotics in the second and third trimester of pregnancy amounted to 67.4%.

Keywords: allergy, antibiotic during pregnancy

PENDAHULUAN

Prevalensi alergi di dunia meningkat secara dramatis di negara maju dan negara berkembang yaitu sekitar 30-40% populasi dunia. Peningkatan alergi terutama terjadi pada anak-anak yang telah terjadi selama dua dekade terakhir.¹ Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), diperkirakan 300 juta orang memiliki asma, sekitar 50% di antaranya tinggal di negara-negara berkembang dengan akses terbatas terhadap obat esensial. Oleh karena itu, asma sering tidak terkontrol di daerah-daerah. Empat ratus juta orang di seluruh dunia memiliki rhinitis,^{1,2,3} serta 5-15% populasi anak di seluruh dunia menderita alergi.⁴ Hal tersebut jelas mempengaruhi kualitas hidup individu dan keluarga serta berdampak negatif terhadap kesejahteraan sosial-ekonomi masyarakat.¹

Alergi merupakan suatu reaksi hipersensitivitas akibat induksi oleh imunoglobulin E (IgE) yang spesifik terhadap alergen tertentu dan berikatan dengan sel mast atau basofil. Saat alergen berulang menempel pada dua hubungan silang IgE, terjadi degranulasi sel mast dan basofil yang menghasilkan histamin. Histamin merupakan penyebab utama berbagai macam reaksi alergi. Reaksi alergi timbul akibat paparan alergen yang pada umumnya tidak berbahaya dan banyak ditemukan dalam lingkungan.⁴ Penyakit alergi di antaranya adalah asma (*wheezy infant* pada bayi), rhinitis (hipersekresi nasal pada bayi), anafilaksis, obat, makanan, serangga, dermatitis atopik (eksim), urtikaria (gatal-gatal), dan angioedema.^{1,5} Manifestasi klinis yang terjadi dalam 3 bulan pertama kehidupan adalah dermatitis atopik (eksim) dan asma (*wheezy infant* pada bayi).⁶

Sering terjadi kondisi dimana seorang wanita selama periode kehamilan, persalinan, dan setelah melahirkan, mengalami infeksi dan terpaksa mengonsumsi obat-obat antibiotik yang dapat membahayakan tidak hanya ibu, tetapi juga pada anak.^{7,8} Semua jenis obat antibiotik yang diberikan untuk ibu hamil baik untuk tujuan pengobatan pada ibu ataupun janin, walaupun obat antibiotik dapat memasuki janin. Pada umumnya obat antibiotik merupakan benda asing (*xenobiotic*) terhadap sel yang hidup. Pembentukan organ janin terjadi pada trimester I sehingga pada periode trimester II dan III, pengaruh antibiotik yang diberikan pada ibu hamil tidak mempengaruhi pembentukan organ, akan tetapi dapat menimbulkan efek lain, diantaranya reaksi alergi.⁹ Antibiotik dapat melewati plasenta dan memasuki sirkulasi janin terutama bulan keempat dan seterusnya. Hal tersebut disebabkan membran plasenta yang memisahkan darah ibu dan janin yang pada awalnya terdiri dari empat lapisan ketika bulan keempat hingga seterusnya, membran plasenta menipis karena lapisan endotel pembuluh darah kontak erat dengan membran sinsitium sehingga laju pertukaran sangat meningkat.¹⁰

Penggunaan antibiotik selama kehamilan dikaitkan dengan perkembangan alergi pada keturunannya. Hubungan ini disebabkan oleh efek buruk terhadap obat, laju pola kolonisasi mikroba neonatal yang meningkat, atau peradangan yang disebabkan oleh infeksi selama kehamilan. Peran terapi antibiotik selama kehamilan konsisten dengan *hygiene hypothesis* pada bayi yang menunjukkan adanya efek perlindungan dari pengaruh infeksi alami dari perkembangan sistem kekebalan tubuh pada awal kehidupan. Penggunaan antibiotik dapat mengurangi paparan agen infeksi dan dapat merusak keseimbangan antara subpopulasi sel T dari respon sel Th1 dan respon sel Th2, termasuk peningkatan produksi IgE. Respon Th1 menjadi rendah pada awal kehidupan karena infeksi dibunuh dengan obat antibiotik yang menyebabkan keseimbangan sel T bergeser ke Th2 yang dominan, dimana sel Th2 sebagai penanda predisposisi diwariskan penyakit alergi.^{11,12}

Studi klinis hubungan positif dan signifikan ditunjukkan antara paparan antibiotik prenatal dan eksem hingga usia 4 tahun, dan juga hubungan positif tidak signifikan dengan paparan selama periode laktasi dan mengi berulang.¹³ Dalam studi kohort *Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* (COPSAC), anak yang memiliki peningkatan risiko asma dan asma eksaserbasi berhubungan dengan penggunaan antibiotik ibu pada kehamilan trimester III.¹⁴

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan dengan angka kejadian alergi pada bayi 0-3 bulan dan untuk mengetahui angka kejadian alergi bayi 0-3 bulan dengan riwayat penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan.

METODE

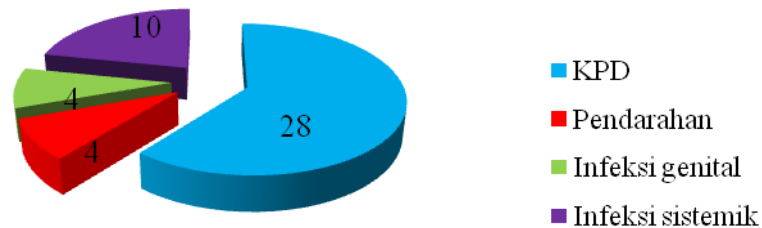
Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cohort prospective*. Sampel dalam penelitian ini bayi usia 0-3 bulan dengan riwayat penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan yang terdata di Puskesmas Ngesrep, Puskesmas Srandol, Puskesmas Padang Sari, Puskesmas Pudak Payung, Klinik Familia, dan RSUP Dr. Kariadi Semarang yang diikuti hingga tiga bulan serta memenuhi kriteria bayi berusia 0-3 bulan dengan riwayat ibu hamil yang mengonsumsi antibiotik pada trimester II dan III kehamilan, bayi lahir dalam keadaan sehat, dan orang tua bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Subjek yang mempunyai cacat bawaan mayor yang diketahui dari hasil pengisian kuesioner tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Berdasarkan perhitungan besar sampel untuk penelitian kohort, diperoleh besar sampel untuk tiap kelompok adalah 42 orang. Dengan memperhitungkan kemungkinan *drop out*, maka dipersiapkan cadangan sampel sebanyak 10% untuk setiap kelompok $(10\% \times 42) + 42 = 46,2$ dibulatkan menjadi 46 orang, sehingga jumlah sampel seluruhnya adalah 92 bayi.

Variabel bebas penelitian ini adalah penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan. Variabel terikat penelitian ini adalah angka kejadian alergi pada bayi 0-3 bulan. Variabel perancu dalam penelitian ini adalah riwayat atopi, paparan asap rokok, metode persalinan, berat badan bayi lahir, nutrisi bayi, dan paparan terhadap bulu hewan peliharaan. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan daftar pertanyaan (kuesioner) yang didapat langsung dari hasil pengisian kuesioner oleh orang tua subjek penelitian.

Uji analitik dilakukan untuk menguji hipotesis komparatif masing-masing variabel bebas serta variabel perancu. Bila memenuhi syarat uji *Chi-Square* dengan tabel 2x2 digunakan uji *Chi-Square*. Jika syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi akan digunakan uji alternatifnya yaitu uji Fisher. Nilai *p* dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ dengan 95% interval kepercayaan. Analisis data menggunakan program SPSS for Windows v. 15,0 (SPSS Inc., USA).

HASIL



Gambar 1. Penggunaan antibiotik ibu saat hamil

Tabel 1. Uraian manifestasi alergi yang terjadi saat usia satu bulan

		Manifestasi alergi bulan 1					Total
		<i>Wheezing infant</i>	Dermatitis Atopi	Hipersekresi nasal	Diare	Hipersekresi bronkus	
Antibiotik saat Hamil	Antibiotik	0	2	6	0	10	18
	Tidak Antibiotik	3	3	5	1	6	18
Total		3	5	11	1	16	36

Tabel 2. Uraian manifestasi alergi yang terjadi saat usia dua bulan

		Manifestasi alergi bulan 2					Total
		<i>Wheezing infant</i>	Dermatitis Atopi	Hipersekresi nasal	Diare	Hipersekresi bronkus	
Antibiotik saat Hamil	Antibiotik	1	4	5	1	9	20
	Tidak Antibiotik	2	1	6	2	9	20
Total		3	5	11	3	18	40

Tabel 3. Uraian manifestasi alergi yang terjadi saat usia tiga bulan

		Manifestasi alergi bulan 3					Total
		<i>Wheezing infant</i>	Dermatitis Atopi	Hipersekresi nasal	Diare	Hipersekresi bronkus	
Antibiotik saat Hamil	Antibiotik	0	5	10	0	4	19
	Tidak Antibiotik	1	1	10	0	3	15
Total		1	6	20	0	7	34

Analisis bivariat

Tabel 4. Hubungan penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan dengan angka kejadian alergi

		Alergi				<i>p</i>	RR	Confidenc e Interval (CI)
		Ya		Tidak				
		n	%	n	%			
Antibiotik Saat Hamil	Antibiotik	3 1	67, 4	1 5	32, 6	0,30 1	1,18 6	0,855- 1,644
	Tidak Antibiotik	2 5	56, 8	1 9	43, 2			

Tabel 5. Hubungan riwayat atopi dengan angka kejadian alergi

		Alergi				<i>p</i>
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Riwayat Alergi Keluarga	Ya	31	70,5	13	29,5	0,115
	Tidak	25	54,3	21	45,7	

Tabel 6. Hubungan paparan asap rokok ketika hamil dengan angka kejadian alergi

				Alergi				<i>p</i>
				Ya		Tidak		
				n	%	n	%	
Anggota Keluarga yang Merokok	Ada	37	61,7	23	38,3	0,878		
	Tidak Ada	19	63,3	11	36,7			

Tabel 7. Hubungan metode persalinan dengan angka kejadian alergi

		Alergi				<i>p</i>
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Metode Persalinan	SC	32	62,7	19	37,3	0,907
	PV	24	61,5	15	38,5	

Tabel 8. Hubungan berat badan lahir dengan angka kejadian alergi

		Alergi				<i>p</i>
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Klasifikasi Berat Badan Lahir	< 2.500 gr	9	69,2	4	30,8	0,573
	> 2.500 gr	47	61,0	30	39,0	

Tabel 9. Hubungan nutrisi subjek dengan angka kejadian alergi

		Alergi				<i>p</i>
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Nutrisi	Tidak ASI Eksklusif	39	73,6	14	26,4	0,008
	ASI Eksklusif	17	45,9	20	54,1	

Tabel 10. Hubungan riwayat kepemilikan hewan peliharaan dengan angka kejadian alergi

		Alergi				<i>p</i>
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Hewan Peliharaan	Ada	20	62,5	12	37,5	0,968
	Tidak Ada	36	62,1	22	37,9	

Analisis multivariat

Tabel 11. Hasil analisis multivariat

Variabel	B	Sig	Exp (B)	CI 95%
Nutrisi Bayi	-1,187	0,009	0,305	0,125-0,743

PEMBAHASAN

Hasil uji multivariat menunjukkan variabel penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan memiliki nilai signifikansi/kemaknaan 0,301 yang berarti secara statistik tidak berpengaruh menurunkan angka kejadian alergi pada bayi 0-3 bulan. Hal tersebut sama

dengan studi populasi sensitisasi alergi pada anak-anak Lithuania yang menunjukkan bahwa di antara beberapa faktor, penggunaan antibiotik ibu tidak berdampak signifikan terhadap manifestasi alergi pada keturunannya.¹⁵ Studi kasus kontrol retrospektif mengidentifikasi faktor perinatal juga tidak menunjukkan hubungan antara paparan antibiotik perinatal dan pengembangan alergi makanan.¹⁶

Data menyebutkan bahwa penggunaan antibiotik ketika hamil dalam penelitian ini disebabkan karena tipoid, ISPA, infeksi genital seperti keputihan dan herpes genitalia, ketuban pecah dini, dan perdarahan. Sebagian besar penggunaan antibiotik dalam penelitian ini dalam jangka waktu singkat pada trimester III, yaitu untuk tujuan profilaksis karena ketuban pecah dini dan perdarahan pada kehamilan menyebabkan paparan antibiotik ke janin menjadi kurang adekuat sehingga tidak terjadinya teori *hygiene hypothesis* yang menyebutkan penggunaan antibiotik dapat memodifikasi beban mikroba ibu selama kehamilan serta memiliki efek pada kolonisasi usus bayi yang menyebabkan pematangan dan perbedaan dari sistem kekebalan tubuh mukosa.¹¹ Hal tersebut dapat menyebabkan kurang signifikannya penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan dalam penelitian ini. Hal ini bertentangan dengan studi kohort yang dilakukan oleh *Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* (COPSAC) yang menyatakan bahwa penggunaan antibiotik selama hamil meningkatkan risiko asma pada keturunannya.¹⁷ Perbedaannya disebabkan dalam studi COPSAC penggunaan antibiotik dalam jangka waktu lama sehingga paparan antibiotik ke janin adekuat.¹⁸ Keterbatasan waktu penelitian juga dapat menyebabkan kurang bermaknanya penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan. Hal ini dapat disebabkan manifestasi alergi masih dapat berkembang dan muncul di atas usia 3 bulan dimana usia tersebut tidak diteliti dalam penelitian ini.

Hasil penelitian pada bulan pertama kehidupan subjek dengan riwayat penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan terdapat manifestasi alergi, diantaranya adalah hipersekresi bronkus, hipersekresi nasal (rhinitis), dan dermatitis atopi. Pada bulan kedua kehidupan terdapat manifestasi alergi yang muncul, diantaranya hipersekresi bronkus, hipersekresi nasal, dermatitis atopi, *wheezy infant*, dan diare. Sedangkan pada bulan ketiga kehidupan didapatkan manifestasi alergi yang muncul adalah hipersekresi nasal, hipersekresi bronkus, dan dermatitis atopi.

Menurut WAO (*World Allergy Organization*), *allergic march* yang terjadi pada awal bulan kehidupan yang terbanyak adalah diare, dermatitis atopi, dan alergi pada saluran

pernapasan (*wheezy infant* dan hipersensitif nasal).⁶ Namun dalam penelitian ini yang terbanyak adalah alergi pada saluran pernapasan. Alergi pada saluran pernapasan menunjukkan adanya hubungan dengan sensitisasi awal untuk makanan dan sensitisasi setelah terpapar aeroalergen. Selain itu, riwayat keluarga yang positif atopi dan asma menjadi pengaruh yang lebih kuat.

Hasil ini sesuai dengan beberapa pustaka yang menyatakan bahwa penggunaan antibiotik ibu dapat menyebabkan alergi pada keturunannya dan dapat terjadi pada bulan pertama kehidupan dengan manifestasi alergi yang terbanyak adalah pada traktus respiratorius.^{6,14, 17}

Terdapatnya faktor perancu dapat menjadi alasan kurang bermaknanya penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan. Ditambah lagi dengan asupan nutrisi selain ASI eksklusif yang diterima bayi pada usia kurang dari 3 bulan merupakan prevalensi kuat dan terbanyak pada anak sehingga dapat menutupi faktor pencetus alergi lainnya. Dalam penelitian ini, nutrisi bayi menjadi bermakna dibandingkan dengan penggunaan antibiotik ibu saat hamil dapat disebabkan paparan susu sapi terjadi dalam kurun waktu yang cukup lama menyebabkan faktor ini muncul dan menenggelamkan faktor alergi lainnya.

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan tidak terdapatnya hubungan bermakna antara penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan dengan angka kejadian alergi pada bayi 0-3 bulan serta angka kejadian alergi bayi 0-3 bulan dengan riwayat penggunaan antibiotik ibu pada trimester II dan III kehamilan sebesar 67,4%. Dalam pengkajian gejala-gejala yang dicurigai alergi menggunakan kuesioner, sebaiknya dikonfirmasi dengan melakukan tes alergi (tes tusuk kulit, tes provokasi makanan, IgE spesifik, dan lain-lain) untuk meminimalkan kesalahan interpretasi dari peneliti serta memperpanjang rentang waktu desain penelitian *cohort prospective*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. WAO White Book on Allergy 2011-2012: Executive Summary. 2011.
2. Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007; 62:216-223.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, For the Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(suppl 1):S147-334.

4. Baratawidjaja KG, Rengganis I, penyunting. Gambaran umum penyakit alergi. Dalam: Alergi Dasar. Edisi ke-1. Jakarta: Interna Publishing; 2009. (Disitasi oleh: Wistiani, Harsoyo Notoatmojo. Hubungan Paparan Alergen Terhadap Kejadian Alergi pada Anak. Sari Pediatri. 2011;13(3):186).
5. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Allergy statistic. 2014.
6. Wahn U. Disease summaries: The allergic march. 2007.
7. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. 2011; 283:7–18.
8. Lynch CM, Sinnott JT, Holt DA, Herold AH. Use of antibiotics during pregnancy. Am Fam Phys. 2007; 12:33-37.
9. Gondo HK. Penggunaan Antibiotik pada Kehamilan. 2007; 1: 57-62.
10. Sadler TW. Embriologi Kedokteran Langman Edisi 10. Jakarta: EGC; 2009.
11. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 16-21.
12. Jedrychowski W, Galas A, Whyatt R, Perera F. The Prenatal Use of Antibiotics and the Development of Allergic Disease in one year old infants a preliminary study. 2006; 19(1):70 – 76.
13. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. ClinExp Allergy 2010. 2010; 40: 1378-1387.
14. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. J Pediatr. 2013; 162: 832-838.
15. Dubakiena R, Rudzeviciene O, Butiene I, Sezaite I, Petronyte M, Vaicekauskaite D. Studies on early allergic sensitization in the Lithuanian birth cohort. Scientific World Journal. 2012; 2012:909524.
16. Karpa DK, Paul IM, Leckie JA, Shung S, Salli NC, Vrana KE. A retrospective chart review to identify perinatal factors associated with food allergies. Nutr J. 2012; 11: 87.
17. Ehlayel, Mohammad. Early childhood's antibiotic use and risk of allergic diseases. The International Arabic Journal of antimicrobial agents. 2013; 3: 2-5.
18. Metsala J. Maternal and perinatal characteristics, use of antibiotics and the risk of cow's milk allergy and asthma in childhood. 2014